

51

Int. Cl.: A 61 k, 9/00

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.: 30 h, 9/02

7
6

10

11

21

22

43

44

Auslegeschrift 1 617 751 7

Aktenzeichen: P 16 17 751.8-41 (R 43904)

Anmeldetag: 12. August 1966

Offenlegungstag: 8. April 1971

Auslegetag: 9. November 1972

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: —

33

Land: —

31

Aktenzeichen: —

54

Bezeichnung:

Verwendung eines Mischpolymerisats als Dragierlack
für feste Arzneiformen

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder:

Röhm GmbH, 6100 Darmstadt

Vertreter gem. § 16 PatG: —

72

Als Erfinder benannt:

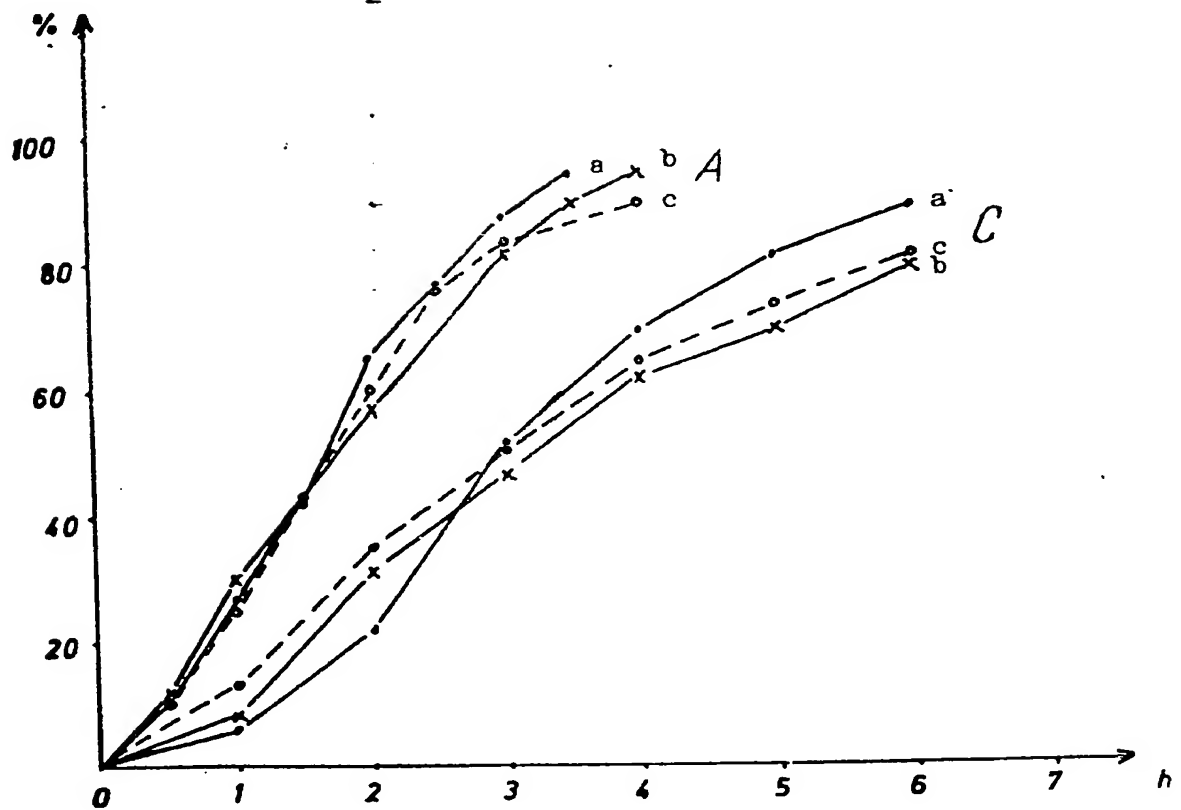
Lehmann, Klaus, Dr., 6100 Darmstadt; Markert, Gerhard, Dr.,
6105 Ober Ramstadt-Eiche; Rothgang, Gerhart, 6101 Traisa

56

Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht gezogene Druckschriften:

2

Nummer: 1 617 751
 Int. Cl.: A 61 k, 9/00
 Deutsche Kl.: 30 h, 9/02
 Auslegungstag: 9. November 1972



Patentansprüche:

1. Verwendung der Lösung eines Mischpolymerisats aus einem äthylenisch ungesättigten, wasserunlösliche Homopolymerisate bildenden Monomeren (I) bzw. aus mehreren solchen Verbindungen und aus einer polymerisierbaren quartären Ammoniumverbindung (II) in einem organischen Lösungsmittel, gegebenenfalls in Wasser, als Dragierlack zum Aufbringen eines Überzugs mit von physiologischen pH-Werten unabhängiger Löslichkeit bzw. Durchlässigkeit auf feste Arzneiformen.

2. Verwendung von Mischpolymerisatlösungen als Dragierlacke gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Monomeren I und II in einem Verhältnis von 5:95 bis 95:5 Gewichtsprozent am Aufbau des Mischpolymerisats beteiligt sind.

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Mischpolymerisatlösungen als Dragierlacke zum Aufbringen eines Überzugs mit von physiologischen pH-Werten unabhängiger Löslichkeit bzw. Durchlässigkeit auf Arzneiformen. Sie ermöglicht das Umhüllen der Wirkstoffe mit einem Überzug, dessen Löslichkeit bzw. Durchlässigkeit auf ein jeweils gewünschtes Maß eingestellt werden kann.

Überzüge von Tabletten, Dragées, Granulaten usw. werden in steigendem Maße aus synthetischen Polymeren hergestellt, weil diese, im Gegensatz zu den früher verwendeten Naturstoffen, eine gezielte Einstellung der Löslichkeitseigenschaften gestatten. Aus den deutschen Patentschriften 859 931 und 1 090 381 sind Tablettenüberzüge aus Acrylharzen bekannt, die saure oder basische Gruppen enthalten. Tablettenüberzüge mit basischen Gruppen im Polymerisatharz lösen sich im Magensaft auf und geben den eingeschlossenen Wirkstoff dort frei, während saure Gruppen den Überzug gegen Magensaft beständig machen und die Auflösung erst im alkalischen Milieu des Darmsaftes gestatten.

Es ist jedoch oft erwünscht, nicht den Zerfallsort im Organismus, sondern die Zeitdauer bis zum Zerfall des Tablettenüberzugs oder die Dauer der Wirkstofffreigabe vorherzubestimmen, ohne auf die während der Passage des Verdauungstraktes wechselnden pH-Bedingungen Rücksicht nehmen zu müssen. Oft wird nur eine geschmacksdichte Umhüllung für den Transport der Arzneiform bis in den Magen gewünscht, ohne für diesen Zweck den erheblichen Aufwand des Dragierens in Kauf nehmen zu müssen. Die Ergebnisse der bisher unternommenen Versuche, die Auflösungsgeschwindigkeit von Tablettenüberzügen durch einen besonderen Aufbau und eine bestimmte Zusammensetzung zu beeinflussen, waren nicht befriedigend. Die vielfach vorgeschlagenen heterogenen Mischungen von natürlichen und synthetischen, wasserlöslichen und wasserunlöslichen Überzugsmassen erfordern eine für jeden Einzelfall durchgearbeitete Auftragstechnik, da sonst ein gleichmäßiger reproduzierbarer Aufbau der Tablettenüberzüge nicht gewährleistet ist. Außer-

dem lösen sich diese Mischungen mit einer vom pH-Wert des lösenden Mediums abhängigen Geschwindigkeit auf, wenn Naturstoffe oder Polymerisate mit sauren oder basischen Gruppen mitverwendet werden. Die Lösungsgeschwindigkeit solcher Überzüge kann meist nur in einem engen Bereich variiert werden. Die Mehrzahl der vorgeschlagenen Mischungen konnte sich schon deshalb nicht durchsetzen, weil die gegenseitige Beeinflussung der zahlreichen Bestandteile der Tablettenüberzüge, der eingeschlossenen Wirkstoffe und der Bestandteile der Körpersäfte schwer überschaubar ist und in jedem Einzelfall umfangreiche Entwicklungsarbeiten notwendig werden.

Aus der USA.-Patentschrift 2 677 679 sind schon Mischpolymerisate bekannt, die neben anderen Monomeren aus wenigstens 0,1% eines Acryl- oder Methacryloxyalkyltrialkylammoniumsalzes aufgebaut sind. Ihre Fähigkeit, saure Farbstoffe zu binden, und die vom pH-Wert abhängige Löslichkeit der daraus hergestellten Filme wird hervorgehoben. Über ihre Verwendbarkeit als Arzneimittelüberzüge ist nichts bekannt. Zur Lösung der hier gestellten Aufgabe, Arzneimittelüberzüge mit vom pH-Wert unabhängiger Löslichkeit zu schaffen, mußten sie auf Grund der Angaben über die pH-Wertempfindlichkeit der Löslichkeit ungeeignet erscheinen.

Es wurde nun gefunden, daß man Mischpolymerisate der in der genannten USA.-Patentschrift beschriebenen Art entgegen den dort gemachten Löslichkeitsangaben zur Herstellung von Überzügen mit von physiologischen pH-Werten unabhängiger Löslichkeit bzw. Durchlässigkeit auf Arzneiformen verwenden kann. Erfindungsgemäß werden für diesen Zweck Lösungen von Mischpolymerisaten aus einem äthylenisch ungesättigten, wasserunlösliche Homopolymerisate bildenden Monomeren (I) bzw. aus mehreren solchen Verbindungen und aus einer polymerisierbaren quartären Ammoniumverbindung (II) in einem organischen Lösungsmittel, gegebenenfalls in Wasser, als Dragierlack zum Aufbringen eines Überzugs mit von physiologischem pH-Werten unabhängiger Löslichkeit bzw. Durchlässigkeit auf feste Arzneiformen, verwendet. Die Monomeren I und II können im Verhältnis 5:95 bis 95:5 Gewichtsprozent am Aufbau des Mischpolymerisats beteiligt sein.

Als polymerisierbare quaternäre Ammoniumverbindungen sind in erster Linie quaternisierte Aminoalkylester und Aminoalkylamide der Acryl- und Methacrylsäure zu nennen, z. B. β -Methacryloxyäthyltrimethylammonium-methosulfat, β -Acryloxypropyltrimethylammonium-chlorid, Trimethylaminomethylmethacrylamid-methosulfat. Das quaternäre Stickstoffatom kann auch Bestandteil eines Heterocyclus sein, wie im Methacryloxyäthylmorpholiniumchlorid oder dem entsprechenden Piperidiniumsalz, oder es kann mit dem Acryl- oder Methacrylsäurerest über eine durch Heteroatome unterbrochene Gruppe, z. B. eine Polyglykoläthergruppe, verbunden sein. Weitere geeignete polymerisierbare quaternäre Ammoniumverbindungen sind quaternierte vinylsubstituierte Stickstoffheterocyclen, wie etwa Methylvinylpyridiniumsalze, ferner Vinylester von quaternierten Aminocarbonsäuren, Styryltrialkylammoniumsalze u. a.

Die quartären Ammoniumverbindungen sind starke Basen, sie liegen daher im gesamten physiologischen pH-Bereich als beständige Salze vor, die leicht wasser-

löslich sind. Die vorteilhaften Eigenschaften der Dragierlacke der Erfindung beruhen nun darauf, daß die Auflösungsgeschwindigkeit derartiger Polymerisate bzw. die Durchlässigkeit des Überzugs für die umhüllten Wirkstoffe in dem Maße herabgesetzt wird, wie solche Monomere am Aufbau des Polymerisats beteiligt sind, die für sich allein polymerisiert wasserunlösliche Polymerisate ergeben. Solche Monomere sind z. B. die Ester der Acryl- und Methacrylsäure, Styrol und dessen Homologe, Vinylester und Vinylchlorid. Die Auflösungsgeschwindigkeit der Polymerisate in Wasser wird durch einen Zusatz von 10 Gewichtsprozent eines hydrophoben Monomeren bereits deutlich herabgesetzt. Bei einem Anteil der hydrophoben Monomeren zwischen 80 und 95% sind die Polymerisate in Wasser nur noch quellbar. Die Löslichkeitseigenschaften können durch Zusätze hydrophil machender Monomere weiter modifiziert werden, sofern deren Löslichkeit nicht vom pH-Wert abhängig ist. Die bekanntesten Monomeren dieser Art sind Acryl- und Methacrylamid, Hydroxyalkylester der Acryl- und Methacrylsäure und Vinylpyrrolidon. Im allgemeinen kommt man jedoch ohne oder mit kleinen, 20 Gewichtsprozent, bezogen auf das Polymerisat, nicht überschreitenden Zusätzen aus.

Die Lösungsgeschwindigkeit der aus Dragierlacken der Erfindung hergestellten Überzüge erweist sich als praktisch unabhängig von den in verschiedenen Abschnitten des Verdauungstraktes herrschenden pH-Werten. Durch den Anteil der quaternären Ammoniumverbindungen im Polymerisat können die Löslichkeitseigenschaften in weiten Grenzen verändert werden. Überzüge mit einem hohen Anteil an quaternären Gruppen lösen sich innerhalb weniger Minuten auf. Mit sinkendem Anteil dieser Gruppen wird die Lösungsgeschwindigkeit vermindert, bis ein Zustand erreicht ist, in dem sich der Überzug gar nicht mehr auflöst, sondern nur unter Quellung wasserdurchlässig wird und den eingeschlossenen Wirkstoff durch Diffusion allmählich freigibt.

In der Praxis ist es nicht erforderlich, für jede gewünschte Einstellung der Lösungsgeschwindigkeit ein besonderes Polymerisat bereitzuhalten, vielmehr kommt man mit einer geringen Anzahl von Polymerisaten mit unterschiedlichem Anteil quaternärer Gruppen aus. Die Verträglichkeit dieser Polymerisate untereinander ist durch ihren gleichartigen Aufbau gewährleistet, so daß man durch Abmischen von zwei oder mehr Polymerisaten jeden beliebigen Grad der Lösegeschwindigkeit oder Quellbarkeit einstellen kann.

Die erfindungsgemäß zu verwendenden Polymerisate lösen sich leicht in organischen Lösungsmitteln, wie Alkoholen, Ketonen, Estern, Halogenkohlenwasserstoffen oder deren Gemischen. Mischpolymerisate, die zu einem hohen Anteil aus quaternären Ammoniumverbindungen bestehen, sind wasserlöslich. Bevorzugt werden zum Dragieren 10- bis 20%ige Lösungen verwendet. Unter den Lösungsmitteln sind Isopropylalkohol, Äthylalkohol und Methylenchlorid bzw. deren Gemische bevorzugt. Die Menge der zu verwendenden Lösung hängt von der zu überziehenden Oberfläche und vom Polymerisatgehalt der Lösung ab: 10 mg Lacklösung von der obengenannten Konzentration je Quadratzentimeter Tablettenoberfläche ergeben im allgemeinen einen Film ausreichender Festigkeit und Dicke.

Die erfindungsgemäß in den Dragierlösungen enthaltenen Polymerisate können in dem Lösungsmittel,

in dem sie angewendet werden, als Lösungspolymerisat hergestellt worden sein. Obwohl man nach diesem Herstellungsverfahren in einem einstufigen Verfahren die fertige Dragierlösung erhält, wird es in der Praxis vielfach bevorzugt, das Polymerisat als Fällungs- oder Substanzpolymerisat in fester Form zu gewinnen und gegebenenfalls nach Zerkleinern in einem geeigneten Lösungsmittel aufzulösen. Das Verfahren der Polymerisatherstellung sowie der Überführung in die Dragierlösung ist nicht Gegenstand der Erfindung.

Die Dragierlacke der Erfindung können die üblichen Füll- und Farbstoffe enthalten. Sie sind auch zum Überziehen von Granulaten oder als Granulierhilfsmittel geeignet. Arzneiformen können entweder nur mit Dragierlösungen gemäß der Erfindung beschichtet werden, oder es können einzelne Schichten vor, nach oder zwischen herkömmlichen Dragierschichten aufgebracht werden.

Beispiel 1

In einem Dragierkessel wurde auf Glukosetabletten eine 15%ige Lösung eines Mischpolymerisats aus 24 Gewichtsprozent Trimethyl-methacryloxyäthylammoniumchlorid, 56 Gewichtsprozent Methacrylsäuremethylester und 20 Gewichtsprozent Acrylsäureäthylester in einem Isopropylalkohol-Methylenchlorid-Gemisch in einer Menge von etwa 10 mg Lösung je Quadratzentimeter Tablettenoberfläche aufgebracht. Es entstand ein zusammenhängender Lackfilm von etwa 10 µ Dicke.

Die Tabletten zerfielen in Wasser von 37°C innerhalb von 3 bis 5 Minuten. In künstlichen Verdauungssäften vom pH-Wert 2 (Magensaft), 5 und 8 (Darm-saft) wurden die gleichen Zerfallszeiten gemessen.

Beispiel 2

Ein Copolymerisat aus 10 Gewichtsprozent Trimethyl-methacryloxyäthylammoniumchlorid, 60 Gewichtsprozent Methacrylsäuremethylester und 30 Gewichtsprozent Acrylsäureäthylester wird als 15%ige Lösung in Isopropylalkohol/Methylenchlorid, wie im Beispiel 1 beschrieben, auf Glukosetabletten aufgebracht.

In Wasser von 37°C eingebracht quoll der Tablettenüberzug an, löste sich jedoch nicht auf. Die durch Diffusion aus dem Tabletteninneren frei gewordene Glukosemenge nahm stetig zu und erreichte nach 120 Minuten 80% der im Tablettenkern enthaltenen Menge.

Beispiel 3

Nach dem im Beispiel 1 beschriebenen Verfahren wurden Glukosetabletten mit einem Gemisch aus gleichen Teilen der im Beispiel 1 und 2 beschriebenen Lösungen dragiert.

Die Tablettenüberzüge lösten sich in Wasser von 37°C langsam auf und gaben die eingeschlossene Glukosemenge innerhalb von 20 Minuten zu über 80% frei.

Beispiel 4

Eine 15%ige Lösung eines Mischpolymerisats aus 10 Gewichtsprozent Methacryloxyäthyl-trimethylammoniumchlorid, 60 Gewichtsprozent Methacrylsäuremethylester und 30 Gewichtsprozent Acrylsäureäthylester in einem Lösungsmittelgemisch aus Isopropylalkohol und Methylenchlorid (Lösung A) wird allein

1 617 751

5

oder im Gemisch mit einer zweiten, ebenfalls 15%igen Lösung eines Mischpolymerisats aus 5 Gewichtsprozent Methacryloxyäthyl-trimethyl-ammoniumchlorid, 65 Gewichtsprozent Methacrylsäuremethylester und 30 Gewichtsprozent Acrylsäureäthylester in dem gleichen Lösungsmittelgemisch wie Lösung A (Lösung B) zur Beschichtung von Tabletten verwendet.

500 g Tabletten, die je Stück 56 mg Difenidolumhydrochlorid enthalten, werden mit 150 g Polymerisatlösung A oder der gleichen Menge von Lösungsgemischen aus A und B, deren Mischungsverhältnisse

in Tabelle I angegeben sind, beschichtet, indem man die Lösungen in jeweils 40 Portionen zu den in einem Dragierkessel bewegten Tabletten gibt und durch Einblasen von Luft trocknet. Die beschichteten Tabletten haben einen Überzug von 30 µm Dicke.

Die Freisetzung des eingeschlossenen Wirkstoffes in Wasser bei 37°C wird im Zerfallstester gemäß USP Pharmaceutical XIV untersucht, wobei die Menge des freigesetzten Difenidolumhydrochlorids colorimetrisch durch Messung der Extinktion bei 254 nm gemessen wird.

Tabelle I
Wirkstofffreisetzung in Wasser, angegeben in %, bezogen auf die in den Tabletten eingeschlossene Menge

Zeit Stunden	Zusammensetzung der Überzugslösungen (Gewichtsprozent)			
	100% Lösung A	50% Lösung A 50% Lösung B	45% Lösung A 55% Lösung B	40% Lösung A 60% Lösung B
2	54	20	14	6
4	100	46	30	15
6	—	77	48	22
8	—	95	71	28

Tabletten mit einem Gehalt von 56 mg 1,1-Diphenyl-4-piperidinobutan-1-ol-hydrochlorid werden in der oben beschriebenen Weise mit der Polymerisatlösung A bzw. deren Gemisch mit 60% Talkum (Lösung C) so beschichtet, daß sie eine Überzugsdicke von 30 µm aufweisen. Die Wirkstofffreigabe wird im USP XIV-Zerfallstester colorimetrisch bei 37°C bestimmt, und zwar

- in künstlichem Magensaft von pH 2,
- in künstlichem Darmsaft von pH 7,
- in einem Gemisch von künstlichem Magen- und Darmsaft von pH 5.

Die Ergebnisse sind in dem Diagramm in der Figur graphisch aufgetragen. Auf der Abszisse ist die Aufenthaltsdauer im Zerfallstester in Stunden angegeben. Auf der Ordinate ist die colorimetrisch bestimmte Menge des freigesetzten Wirkstoffes in Prozent, bezogen auf den in den Tabletten enthaltenen Wirkstoff, aufgetragen.

Das Diagramm läßt erkennen, daß die Wirkstofffreisetzungsgeschwindigkeit vom pH-Wert praktisch unabhängig, aber bei den mit Lösung A und den mit Lösung C beschichteten Tabletten unterschiedlich ist.

Beispiel 5

200 g eines Granulates (Korndurchmesser 0,8 bis 1,2 mm) mit einem Gehalt von 3,5 mg Trifluoperazin je Gramm werden mit den im Beispiel 4 beschriebenen Lösungen A und B bzw. deren Gemisch beschichtet, indem man das Granulat in einem Dragierkessel bewegt und jeweils 300 g Polymerisatlösung mit einer

Spritzpistole mit Druckluft aufsprüht. Man erhält einen Überzug von 30 µm Dicke.

In Tabelle II ist die Wirkstofffreisetzung in Wasser bei 37°C, gemessen im USP XIV-Zerfallstester an Hand der Extinktion bei 254 mµ, angegeben. Die Werte sind in Prozent, bezogen auf den in dem Granulat enthaltenen Wirkstoff, angegeben.

Tabelle II

Zeit Stunden	Zusammensetzung der Überzugslösungen in Gewichtsprozent		
	100% Lösung A	50% Lösung A 50% Lösung B	100% Lösung B
0,5	91	56	14
1	100	86	29
2	—	98	44
4	—	100	57
6	—	—	65

Beispiel 6

Eine 15%ige Lösung eines Mischpolymerisats aus 58 Gewichtsprozent Styrol, 35 Gewichtsprozent Diäthylitakonat und 7 Gewichtsprozent 1,2-Dimethyl-5-vinyl-pyridinium-methosulfat in einem Isopropylalkohol-Aceton-Gemisch wird — wie im Beispiel 1 — zur Beschichtung von Glukosetabletten verwendet. In Wasser von 37°C lösen sich die Tablettenoberzüge langsam auf und geben innerhalb 30 Minute 80% der eingeschlossenen Glukose frei.

Hierzu 1 Blatt Zeichnungen

THIS PAGE BLANK (USPTO)